

第8号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	益田 武
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
<p>SK-216, an inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1, limits tumor progression and angiogenesis</p> <p>(Plasminogen activator inhibitor-1 阻害剤、SK-216 は腫瘍進展と腫瘍血管新生を抑制する)</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	武島 幸男	印
審査委員	教授	岡田 守人	
審査委員	准教授	北台 靖彦	
〔論文審査の要旨〕			
<p>Plasminogen activatorの活性を阻害する Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は生体内における最も重要な線溶系に対する抑制因子として知られているが、最近の研究成果から腫瘍の進展にも重要な役割を担っていることが明らかとなってきている。実際、様々な癌種において腫瘍組織におけるPAI-1の高発現が予後不良と関連するとも報告されている。PAI-1が腫瘍進展に関わる機序についてはまだ不明な点が多いが、腫瘍血管新生へ強く関わっていることは明らかにされており、その他にも腫瘍細胞の遊走や増殖、抗アポトーシスシグナルの亢進への関与も報告されている。これらの点を考慮すれば、PAI-1が抗腫瘍治療の新規治療標的になりうることが示唆されるが、現在開発が進んでいるPAI-1阻害剤の抗腫瘍効果を検証した研究はほとんどない。また、PAI-1は腫瘍組織において腫瘍細胞及び宿主細胞の両方から産生され、それぞれが腫瘍進展に関わっていると考えられるが、どちらから産生されるPAI-1がこの過程においてより重要な働きをしているかについてもまだ明らかにされていない。</p> <p>以上を踏まえて、今回著者らは、1) 腫瘍モデルマウスへ新規のPAI-1特異的阻害剤であるSK-216を投与することで、腫瘍進展と腫瘍血管新生が抑制できるのか、2) 腫瘍と宿主側のPAI-1のどちらが腫瘍の進展並びに血管新生により重要な役割を担っているのか、の2点を検証する目的で本研究を遂行した。</p>			

まず、PAI-1を強発現しているLewis lung carcinoma (LLC)細胞とPAI-1を発現していないB16メラノーマ細胞を用いて、野生型C57BL/6マウスに対して皮下腫瘍増殖モデルと尾静脈肺転移モデルを作製した。これらの腫瘍モデルマウスにSK-216を経口投与したところ、LLC細胞とB16細胞を用いた両モデルにおいて腫瘍進展が抑制されることが明らかとなった。いずれの細胞から成る皮下腫瘍内の血管新生についてもSK-216投与による抑制効果が認められた。この結果から、SK-216が腫瘍進展と血管新生の両方を抑制しうる作用を有することが示され、その効果には腫瘍細胞のPAI-1発現の有無は無関係であることも判明した。

次に腫瘍細胞におけるPAI-1の発現程度が腫瘍進展に関与するのかを検証する目的で、PAI-1に対する siRNAあるいはコントロールsiRNAをLLC細胞に恒常的に発現させることでPAI-1発現量の異なる2種類のLLC細胞、PAI-1ノックダウンLLC細胞 (PAI-1低発現) とコントロールLLC細胞 (PAI-1高発現)、を作製した。これらのPAI-1発現量の異なるLLC細胞を用いて、C57BL/6バックグラウンドのPAI-1ノックアウトマウス (宿主側PAI-1発現無) または野生型マウス (宿主側PAI-1発現有) に対して皮下腫瘍増殖モデルと尾静脈肺転移モデルを作製した。いずれのモデルにおいても野生型マウスに比してPAI-1ノックアウトマウスにて腫瘍進展の有意な抑制が認められたが、PAI-1ノックダウンLLC細胞とコントロールLLC細胞間には差を認めなかった。皮下腫瘍内の血管新生についても同様の結果が得られたことから、腫瘍進展、血管新生には腫瘍側に比して宿主側のPAI-1発現がより重要な役割を担っていることが明らかとなった。さらに、上に示した皮下腫瘍モデルにSK-216を投与したところ、野生型マウスにおける腫瘍増殖は抑制されたが、PAI-1ノックアウトマウスではこの効果を認めないこと、PAI-1ノックダウンLLC細胞とコントロールLLC細胞間では腫瘍増殖に差を認めないことも判明した。腫瘍血管新生についても、SK-216の効果は宿主側のPAI-1発現に依存することが分かった。これらの結果から、SK-216の抗腫瘍効果、抗血管新生効果についても、腫瘍側のPAI-1発現レベルは無関係であり宿主側のPAI-1発現が重要であることが示された。

in vivo 実験においてSK-216が腫瘍血管新生抑制作用を有することが示されたので、*in vitro* において血管内皮細胞の増殖、遊走、脈管形成に対するSK-216の作用を検討した。培養中のSK-216の存在下では、血管内皮細胞の増殖への影響は見られなかったが、遊走と脈管形成が抑制されることが判明した。以上より、SK-216が血管内皮細胞の遊走と脈管形成を抑制することで血管新生を抑制している可能性が示された。

以上の結果から、本論文は新規の PAI-1 阻害剤、SK-216 がマウスの腫瘍モデルにおいて抗腫瘍、抗血管新生作用を示し、その作用は腫瘍側よりはむしろ宿主側の PAI-1 の機能を抑制することが重要であることが明らかにされた。さらに本論文は SK-216 が宿主側の PAI-1 を標的とする新しい抗血管新生治療薬になりうることも示唆する、優れた論文であると考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。